FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

359

Année 1920

N°..........

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

TRAVAIL DU LABORATOIRE D'HYGIÈNE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

(Professeur Léon BERNARD)

et du Service du Professeur agrégé NOBÉCOURT à la Maternité

L'ANERGIE AU COURS DE LA GESTATION ET DE LA PUERPÉRALITÉ

ÉTUDE CLINIQUE ET EXPÉRIMENTALE

par Pierre JEANNET

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Président de Thèse : M. Léon BERNARD, *Professeur*

PARIS

ÉDITIONS MÉDICALES

7, Rue de Valois, 7

1920

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

359

Année 1920 — THÈSE N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

TRAVAIL DU LABORATOIRE D'HYGIÈNE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

(Professeur Léon BERNARD)

et du Service du Professeur agrégé NOBÉCOURT à la Maternité

L'ANERGIE AU COURS DE LA GESTATION ET DE LA PUERPÉRALITÉ

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

ÉTUDE CLINIQUE ET EXPÉRIMENTALE

par Pierre JEANNET

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Président de Thèse : M. Léon BERNARD, *Professeur*

PARIS

ÉDITIONS MÉDICALES

7, Rue de Valois, 7

—

1920

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN : M. ROGER.

Professeurs :	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO.
Physiologie	Ch. RICHET.
Physique médicale	
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	BESANÇON.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale	VAQUEZ.
Pathologie chirurgicale	GOSSET.
Anatomie pathologique	LETULLE.
Histologie	PRENANT.
Opérations et appareils	DUVAL.
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET.
Thérapeutique	CARNOT.
Hygiène	BERNARD.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER.
Clinique médicale	ACHARD. WIDAL. GILBERT. CHAUFFARD.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants	HUTINEL.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	DUPRE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux	P. MARIE.
Clinique des maladies contagieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET. QUENU. LEJARS. HARTMAN.
Clinique ophtalmologique	De LAPERSONNE.
Clinique des maladies des voies urinaires	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	BAR. COUVELAIRE. BRINDEAU.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile	BROCA (Auguste).
Clinique thérapeutique	A. ROBIN.
Clinique oto-rhino-laryngologique	P. SEBILEAU.

Agrégés en Exercice :

MM.

AUGLAVE.
BRANCA.
CAMUS.
CASTAIGNE.
CHAMPY.
CHEVASSU.
DESMAREST.
GOUGEROT.
GRÉGOIRE.
GUENIOT.
GUILLAIN.
LABBÉ Henri).
LAIGNEL-LAVASTINE.
LANGLOIS.
LECENE.
LEMIERRE.
LENORMANT.
LEQUEUX.
LEREBOULLET.
LERI.
LOEPER.
MOCQUOT.
MULON.
NOBECOURT.
OKINCZYC.
OMBREDANNE.
RATHERY.
RETTERER.
RIBIERRE.
RICHAUD.
ROUSSY.
ROUVIERE.
SCHAWARTZ.
SICARD.
TANON.
TERRIEN.
TIFFENEAU.
VILLARET.
ZIMMERN.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

A MON PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Léon BERNARD

Professeur d'Hygiène a la Faculté de Médecine

Médecin de l'Hopital Laënnec

Membre de l'Académie de Médecine

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

A M. le Professeur LANDOUZY *(in mémoriam)*

A M. le Professeur agrégé NOBECOURT

Médecin de la Maternité

A M. le Professeur agrégé GOUGEROT

A M. le Docteur S. I. DE JONG

A M. le Docteur SÉZARY

A M. le Docteur LAEDERICH

A M. le Docteur VITRY

A M. le Docteur Marcel PINARD

A M. le Docteur Charles RICHET

A MM. les Docteurs Robert DEBRÉ et Jean PARAF

qui nous ont inspiré le sujet de cette étude, nous adressons ici l'hommage de notre gratitude.

L'ANERGIE AU COURS DE LA GESTATION ET DE LA PUERPÉRALITÉ

(ÉTUDE CLINIQUE ET EXPÉRIMENTALE

CHAPITRE PREMIER

Anergie et Maladies Anergissantes

Au cours de ses recherches sur la Cuti-réaction à la tuberculine, Von Pirquet remarqua que chez les enfants tuberculeux présentant une cuti-réaction à la tuberculine positive, une rougeole intercurrente faisait disparaître cette réaction pendant toute la durée de l'éruption et un temps variable de la convalescence.

Cette suspension de la cuti-réaction ne fut observée qu'exclusivement au cours de l'infection morbilleuse ; elle ne se constate ni dans les autres fièvres éruptives, ni dans la plupart des maladies infectieuses.

Von Pirquet expliqua ce phénomène en disant que l'état anaphylactique *(ou allergique)* des humeurs dû à l'imprégnation de l'organisme par les poisons tuberculeux et occasionnant la réaction cutanée à la tuberculine est provisoirement modifié par la rougeole et qu'il existe alors un état *d'anergie* d'origine morbilleuse.

On a vu, par la suite, que l'anergie morbilleuse ne s'exerce pas seulement sur la sensibilisation tuberculinique. M. Netter a montré que, chez les sujets ayant antérieurement subi avec succès la vaccination jeunérienne,

la réaction de revaccination (ou fausse vaccine) est également supprimée sous l'influence d'une rougeole intercurrente. Il se crée alors un état d'anergie vaccinale d'origine morbilleuse.

Cet état d'anergie vaccinale est également spécial à la rougeole et a même été utilisé par M. Netter comme moyen de diagnostic entre la rougeole et la rubéole.

MM. Léon Bernard et Paraf ont reconnu un nouvel aspect de l'anergie morbilleuse : c'est la suspension des réactions agglutinantes du sérum des typhoïdiques au cours d'une rougeole survenant secondairement. Ils purent vérifier que cette action de l'infection morbilleuse lui est particulière, à l'exclusion d'autres infections : elle n'existe ni dans la diphtérie, ni dans la scarlatine, ni dans l'érysipèle.

On peut donc dire que la rougeole est une maladie anergissante.

Des travaux ultérieurs ont démontré que l'on peut retrouver cet état anergique au cours d'une autre maladie infectieuse : la grippe.

Les recherches de M. Debré ont montré que la grippe possédait un pouvoir anergissant marqué vis-à-vis de la vaccine.

M. Debré pratiqua chez 100 malades atteints de grippe une vaccination au niveau du bras, après s'être assuré que les sujets avaient été vaccinés autrefois. 72 d'entre eux ne présentèrent pas de manifestations allergiques. L'anergie s'observe aussi bien chez les sujets atteints de grippe simple que chez les sujets présentant des complications thoraciques ; 31 des sujets étudiés présentaient des complications thoraciques sérieuses. Sur ces 31 malades, 27 étaient en état d'anergie ; 8 moururent

ultérieurement, 7 de ces derniers étaient en état d'anergie. Cet ensemble de constatations rapprochent la grippe de la rougeole ; ce sont ces deux maladies qui provoquent le plus fréquemment l'anergie (72 pour 100 des cas dans la grippe, 90 pour 100 des cas dans la rougeole).

Ces travaux furent confirmés par les recherches de MM. Lereboullet, Schiffer, Bloomfield et John Mateer, qui démontrèrent que la curi-réaction tuberculinique était souvent supprimée au cours de la grippe. M. Lereboullet a noté assez souvent chez les grippés récents que la cuti-réaction à la tuberculine restait faible ou nulle.

Max Berliner a observé chez les grippés une diminution de la proportion des cuti-réactions positives : 19 pour 100 au lieu de 85 pour 100.

Seul, Mulier Hermann (de Zurich), en se basant sur des expériences personnelles critiquables, soutient une opinion inverse.

Dans le même ordre d'idées, Cayrel, Fontaine et Descoffres ont observé la diminution des propriétés agglutinantes, vis-à-vis du bacille d'Eberth, du sérum de sujets atteints de grippe et préalablement vaccinés contre la fièvre typhoïde. Le pouvoir agglutinant du sérum remonte une fois passée la période d'ânergie grippale.

La grippe apparaît donc aussi comme une maladie anergisante.

*
* *

Ce n'est pas seulement au cours d'états pathologiques que l'on peut voir se manifester un état anergique : la gestation et la puerpéralité, états physiologiques, peuvent s'accompagner également d'anergie.

Stern, le premier, a étudié la sensibilité des femmes enceintes ou récemment accouchées à la tuberculine.

Sur 105 femmes non gravides, il obtint 68 réactions positives, soit 65 pour 100.

Chez les femmes gravides, la réaction s'est montrée moins fréquente :

Sur 28 femmes enceintes de un à six mois : Il y eut 15 réactions positives, soit 54 pour 100.

Sur 19 femmes enceintes de sept à huit mois : Il y eut 7 réactions positives, soit 36,8 pour 100.

Sur 60 femmes enceintes au neuvième mois : Il y eut 17 réactions positives, soit 28,3 pour 100.

Enfin, chez les accouchées, l'auteur constata également la diminution du nombre des réactions positives pendant les premiers jours du post-partum.

Sur 32 accouchées, auxquelles il pratiqua la cuti-réaction le premier jour après l'accouchement, il obtint 12 réactions positives, soit 37,5 pour 100.

Sur 105 accouchées, auxquelles il pratiqua la cuti-réaction le septième jour après l'accouchement, il obtint 69 réactions positives, soit 67 pour 100.

Ces chiffres indiquent nettement une diminution notable de la sensibilité des femmes enceintes à la tuberculine, surtout manifeste à la fin de la gestation et pendant les deux ou trois jours qui suivent le post-partum.

Une réaction positive étant l'indice de la présence d'anticorps, il faut en conclure, dit Stern, que chez la femme enceinte les anticorps diminuent ou disparaissent presque. Il pense que les lipoïdes fabriqués en excès pendant la gestation acquièrent la propriété d'attirer et de fixer les anticorps. Cette fixation des anticorps expliquerait la défaillance des femmes en état de gestation

devant l'infection tuberculeuse et la fréquence avec laquelle on observe chez elles une propagation rapide des lésions.

MM. Bar et Devraigne ont cherché à contrôler les résultats obtenus par Stern et ont pratiqué dans ce but l'intra-dermo-réaction à de nombreuses femmes gravides et non gravides.

Leurs recherches ont porté sur 28 femmes non enceintes,

137 femmes enceintes à des époques variables de leur gestation,

198 femmes récemment accouchées.

25 femmes non gravides, saines d'apparence, n'ayant dans leur passé aucun accident pathologique attribuable à la tuberculose ont réagi dans la proportion de 75 pour 100.

Chez les femmes gravides, ils ont constaté une sensibilité décroissante à la tuberculine du cent quatre-vingtième jour au deux cent soixante-dixième jour de leur gestation, puisque la proportion des réactions positives faibles, qui était de 80 pour 100 avant le cent quatre-vingtième jour, est tombée à 63 pour 100.

Il est aisé de se rendre compte, d'après le précédent tableau, que le pourcentage des réactions positives a toujours été, pendant la gestation, inférieur au pourcentage obtenu chez les femmes non gravides, mais dans des proportions bien moindres que celui obtenu par Stern.

MM. Bar et Devraigne ont ensuite étudié la sensibilité à la tuberculine des tuberculeuses enceintes. Pour avoir un terme de comparaison, ils ont d'abord pratiqué l'intradermo-réaction à des femmes enceintes saines d'ap-

parence, sans passé tuberculeux et ont obtenu les proportions suivantes de réactions positives :

Du 211e jour au 240e jour de la gestation, 58 pour 100.

Du 240e jour au 270e jour de la gestation, 37 pour 100.

Pour cette catégorie de faits, ils concluent ainsi :

1° Chez les femmes enceintes saines d'apparence, sans passé tuberculeux, on observe au neuvième mois un abaissement sensible dans la proportion des réactions à la tuberculine.

2° Cette proportion est inférieure à la normale.

3° L'écart entre les proportions des réactions positives observées pendant le neuvième mois et celles observées hors de la gestation est variable (24 pour 100 au maximum dans les expériences faites).

4° Pendant le post-partum, il paraît également y avoir une diminution de la sensibilité des femmes à la tuberculine. Les minima s'observent du quatrième au onzième jour. La diminution semble disparaître après le dixième jour.

Etudiant ensuite la sensibilité à la tuberculine des femmes gravides saines d'apparence mais ayant un passé tuberculeux, MM. Bar et Devraigne ont constaté que les chiffres obtenus étaient égaux ou même supérieurs à la normale. Résultat attendu, puisque ces femmes se défendaient bien.

Enfin, chez les tuberculeuses gravides porteuses de lésions ne s'aggravant pas, les proportions de réactions positives ont été égales ou supérieures à la normale même pendant le neuvième mois, et ont diminué, au contraire d'une façon notable pendant les jours moyens du post-partum (deuxième au dixième jour).

Quant aux femmes ayant des lésions tuberculeuses en voie d'aggravation, sur trois femmes enceintes de cette catégorie, du cent vingt et unième au cent cinquantième jour, une seule fois la réaction fut faiblement positive.

Les expériences précédentes ont permis à ces auteurs d'établir les conclusions générales suivantes :

1° Il semble qu'il y ait réellement une sensibilité moindre des femmes enceintes saines ou ayant des lésions tuberculeuses à la tuberculine.

2° Cette diminution est surtout apparente au cours du neuvième mois et du quatrième au dixième jour après l'accouchement.

MM. Nobécourt et Paraf ont repris l'étude de ce phénomène au cours de la gestation et de la puerpéralité.

Avec MM. Nobécourt et Paraf, nous avons complété ces recherches par l'étude de la réaction à la vaccine des femmes enceintes ou récemment accouchées et nous avons pu constater l'existence d'un état d'anergie vaccinale.

Avec MM. Robert Debré et Jean Paraf, nous avons pu confirmer expérimentalement les données fournies par l'observation clinique.

Ces recherches ne présentent pas seulement un intérêt théorique : il paraît démontré que l'état anergique s'accompagne d'une chûte considérable du pouvoir de résistance de l'organisme. La rougeole, maladie anergissante, est une affection essentiellement tuberculigène ; pour beaucoup d'enfants, en effet, c'est le point de départ d'une poussée tuberculeuse évolutive souvent mortelle. La grippe, dont M. Debré a démontré l'action anergissante, déclenche souvent, elle aussi, une évolution tuberculeuse chez les bacillaires latents.

Ces maladies anergissantes paraissent donc sidérer l'organisme dans ses moyens de défense, livrant le malade aux infections secondaires qui revêtent alors, très souvent, une extrême gravité.

D'ailleurs, les recherches de nombreux auteurs (Von Pirquet, Rolly, Rœpke, Wolff-Eisner, Léon Bernard et Baron, Sergent et Pruvost, Armand-Delille, Jousset, ont montré que chez les tuberculeux la diminution de la sensibilité à la tuberculine coïncide le plus souvent avec la diminution parallèle de l'immunité. Tandis que les cuti-réactions présentent leur maximum d'intensité et surtout de durée chez les sujets qui se défendent bien contre leur bacillose (formes apyrétiques à tendances fibreuses, emphysèmes), chez les tuberculeux avancés, au contraire, chez les phtisiques ou dans les tuberculoses aiguës, les réactions sont soit peu marquées, soit négatives.

Aussi, la recherche précoce de l'état anergique nous paraît intéressante pour expliquer l'aggravation que subissent, à un moment donné, les processus tuberculeux.

CHAPITRE II

Gestation et Tuberculose

La puerpéralité a une influence manifeste sur l'évolution de la tuberculose pulmonaire. Les anciens médecins estimaient que la gestation n'a pas d'action mauvaise sur les tuberculeuses et Wernicke allait même jusqu'à recommander la grossesse aux jeunes phtisiques, opinion qui cadre d'ailleurs avec celle soutenue récemment par Sabourin, à savoir que certaines tuberculeuses supportent bien la gestation, parce qu'elles possèdent une bonne immunité et sont soustraites à l'intoxication cataméniale, le plus grand ennemi de la tuberculeuse. Plus tard, à la suite de Mauriceau, de Grisolle, de Guéneau de Mussy, d'Hergott, la plupart des auteurs, Depaul, Tarnier, Charpentier, Budin, etc...), ont admis qu'elle exerce sur elle une influence défavorable et souvent véritablement désastreuse ; mais, aujourd'hui encore, les avis sont partagés (Bar, Pinard, Bonnaire). En réalité, tous les faits ne sont pas comparables.

Comme l'a montré M. Bar, la gestation peut n'avoir aucune influence sur une tuberculose pulmonaire éteinte ; elle aggrave, par contre, les tuberculoses en évolution : 60 à 70 pour 100 des malades de la première catégorie supportent aisément leur gestation ; pour les autres, la mort survient dans 85 à 95 pour 100 des cas, suivant la forme de la maladie.

L'action de la puerpéralité, médiocre ou nulle pendant les premiers mois de la gestation, devient manifeste pendant les semaines qui précèdent et surtout celles qui suivent l'accouchement. Martin (de Berlin), Bossi (de Naples), Sergent, Th. Begtrop soutiennent des opinions analogues. Deux facteurs principaux entrent en jeu : la forme de la tuberculose et l'époque de la puerpéralité.

Une tuberculose torpide, fibreuse, même cavitaire, qui se rencontre généralement chez une multipare, peut ne pas être aggravée ; une tuberculose mal éteinte ou en évolution, observée généralement chez une jeune primipare, reçoit presque toujours un coup de fouet. C'est à la fin de la gestation et pendant le post-partum que l'aggravation se produit ; la période qui suit immédiatement l'accouchement constitue la phase critique. Aussi divers accoucheurs (Pasquali et Bompiani, William Duncan, Simpson) ont-ils proposé l'interruption de la gestation dans l'intérêt de la mère. Mais cette pratique, contre laquelle s'est élevé Pinard, ne paraît pas justifiée, car, d'après Bar, l'accouchement prématuré ou l'avortement provoqué sont suivis d'une évolution tuberculeuse dans 30 pour 100 des cas.

Les recherches de MM. Nobécourt et Paraf, à la Maternité, ont confirmé les données précédentes. Ils ont pu constater que, si les formes anciennes non évolutives sont peu influencées par la gestation et la puerpéralité, les femmes atteintes de tuberculose pulmonaire ulcéro-caséeuse voient leur tuberculose subir une poussée broncho-pneumonique après l'accouchement. La mort survient alors rapidement dans la presqu'unanimité des cas.

C'est également dans cette période qui suit l'accouchement que MM. Nobécourt et Paraf ont observé, chez des femmes cliniquement saines avant leur accouchement, des congestions pleuro-pulmonaires ou des pleurésies en général curables mais remarquables par l'élévation et la persistance de la fièvre, l'atteinte profonde de l'état général, la lenteur de la résolution et dont ils purent prouver la nature tuberculeuse.

La gestation et surtout la puerpéralité ont donc une action manifeste sur la tuberculose pulmonaire : elles aggravent les processus tuberculeux évolutifs ou déterminent dans d'autres cas l'éclosion de manifestations tuberculeuses en apparence primitives.

Des théories nombreuses ont été proposées pour expliquer l'aggravation de la tuberculose. Hanot a pensé que la « désagrégation » des foyers tuberculeux pulmonaires, sous l'influence de l'accouchement, déterminait une poussée tuberculeuse. Schmort, Sitzenberg, pour qui la tuberculose placentaire était fréquente, ont invoqué le brassage des tubercules placentaires. Pour Albert Robin, la suractivité nutritive qu'entraîne la gestation (P. Bar) s'ajoute à celle du terrain tuberculisé et épuise davantage les réserves musculaires. Sergent incrimine la décalcification brutale qui se produit après l'accouchement et l'atteinte des glandes surrénales commune pendant la gestation : « Au cours de la grossesse, écrit-il, l'insuffisance surrénale d'une part, la décalcification d'autre part, sont fréquentes... ; aussi, peut-on attribuer quelque rôle à l'insuffisance surrénale dans l'évolution du processus de décalcification qui accompagne, cause ou favorise la tuberculose. »

Begtrop invoque la modification dans le métabolisme des albuminoïdes qui suit l'accouchement.

Quelle que soit l'explication admise, il est certain que la résistance de l'organisme à l'infection tuberculeuse diminue à la fin de la gestation. L'observation clinique le montre ; l'expérience le confirme.

L'étude des réactions à la tuberculine fournit, comme nous l'avons vu, une très intéressante indication à ce sujet.

CHAPITRE III

ÉTUDE DE L'ANERGIE AU COURS DE LA GESTATION

Nous examinerons successivement :

1° *L'anergie tuberculinique ;*

2° *L'anergie vaccinale.*

1° Anergie tuberculinique

Dans le service de médecine de la Maternité, MM. Nobécourt et Paraf ont étudié systématiquement la cuti-réaction chez les femmes, au cours de la gestation et pendant la puerpéralité. Nous-même avons continué leurs recherches.

A 100 femmes, ils ont pratiqué, du sixième au neuvième mois de la gestation, des cuti-réactions qu'ils ont répétées de semaine en semaine.

Chez 68, les réactions ont été positives ; chez 32, elles ont été négatives. Or, parmi ces dernières, 22 étaient cliniquement indemnes de tuberculose ; 10, arrivées au huitième ou neuvième mois de gestation, étaient atteintes de tuberculoses graves en évolution et moururent par la suite.

A 51 des 68 femmes qui avaient eu des cuti-réactions positives pendant la gestation, ils ont pu pratiquer l'épreuve après l'accouchement. Chez 4 d'entre elles, la

cuti-réaction est devenue négative pendant le post-partum et n'est redevenue positive que du quinzième au vingt-neuvième jour. Chez 6 autres, l'intensité de la réaction a subi une diminution nette et n'a repris ses caractères antérieurs qu'à la fin du premier mois ; pour l'une d'elles, la cuti-réaction, forte avant l'accouchement, restait encore faible une semaine après celui-ci. Toutes ces femmes étaient cliniquement indemnes de tuberculose.

D'autre part, 16 femmes n'ont subi la cuti-réaction qu'à partir des douzième ou quinzième jours du post-partum. Elle a été négative 2 fois, positive 14 fois. Parmi les cas positifs, cinq fois elle est devenue plus forte de vingt-sept à cinquante deux jours après l'accouchement, en particulier chez trois femmes atteintes de congestions pleuro-pulmonaires tuberculeuses ; chez les quatre femmes atteintes de tuberculoses pulmonaires fibreuses bien tolérées, dont il a été fait mention plus haut, l'intensité de la cuti-réaction ne fut pas modifiée.

De ces recherches, il résulte qu'assez souvent, dans 15 pour 100 des cas, la cuti-réaction est modifiée par l'accouchement. Chez des femmes atteintes de tuberculose ulcéro-caséeuse, la cuti-réaction a été négative avant comme après l'accouchement. Chez des femmes cliniquement indemnes de tuberculose, la cuti-réaction a été supprimée ou diminuée dans les jours qui ont suivi l'accouchement et, chez quelques-unes, son fléchissement a coïncidé avec l'éclosion d'une manifestation tuberculeuse (pleurésie ou congestion pleuro-pulmonaire).

2° Anergie vaccinale

Si l'on pratique chez un sujet normal des inoculations quotidiennes de vaccine, on les voit à un moment déterminé rester stériles, après le dixième jour qui suit la première inoculation d'une façon générale (expérience de Trousseau).

On voit par là que la réceptivité va s'affaiblissant de plus en plus jusqu'à être nulle le dixième jour au plus tard dans les cas normaux.

Mais cette réceptivité ne tarde pas à réaugmenter et, après un certain temps, un individu ayant été vacciné antérieurement, réagit à une nouvelle inoculation vaccinale par une réaction connue sous le nom de vaccinoïde, vaccinelle ou fausse vaccine.

La fausse vaccine peut être considérée comme une réaction liée à l'état d'hypersensibilité, d'anaphylaxie créé dans l'organisme par une vaccination ou une variolisation antérieure. Elle est, en cela, comparable à la cuti-réaction à la tuberculine dans la tuberculose. Elle peut être le fait d'une immunisation incomplète due aux mêmes causes et ne permettant que le développement d'une réaction locale incomplète à l'inoculation. Kelsch, L. Camus et Tanon penchent pour la première hypothèse. Von Pirquet croit à l'existence selon les cas de l'une ou l'autre éventualité.

Tandis que la primo-vaccination se présente presque toujours sur un type identique, la revaccination offre une assez grande diversité d'aspect. Il est possible de rencontrer des éruptions présentant les caractères des pustules primo-vaccinales. Le plus souvent, la réaction est fruste et fugace.

On admet généralement que la vaccinoïde débute immédiatement après l'inoculation. Hervieux a montré que c'est là une erreur : il y a presque toujours une incubation de vingt-quatre heures environ, de vingt à trente heures, suivant Kelsch et ses collaborateurs. On voit alors apparaître une papule rosée légèrement saillante. Au 3e jour, un léger soulèvement se produit à son sommet qui est dès le 4e jour surmonté d'une petite vésicule parfois ombiliquée. Les éléments entrent en régression dès le 6e jour, donnant à la dessication une petite croûte qui disparaît rapidement sans laisser de cicatrice. A un degré inférieur, l'éruption papuleuse suit de près l'inoculation et provoque le prurit dès le soir du premier jour. Les jours suivants, il se développe une vésicule plate, très légère, qui se dessèche dès le quatrième jour.

Au type le plus fréquent correspond une papule rosée, arrondie ou plate, peu saillante, dépourvue de vésicule, entourée d'une aréole rouge à peine apparente, disparaissant au bout de quelques jours sans laisser de traces.

Enfin, la réaction peut être plus fruste encore et se réduire à une simple papule d'un relief à peine appréciable, ou même à une macule rouge, également très prurigineuse, apparaissant en quelques heures et disparaissant aussi rapidement.

Ces diverses lésions locales ne s'accompagnent pas de réaction générale.

Cette réaction à la revaccination existe presque constamment chez les individus normaux. Sur 2.683 revaccinations dont les suites purent être vérifiées, Kelsch, Camus et Tanon notent une réaction revaccinale dans

93 pour 100 des cas. M. Debré ne l'a trouvé absente que dans 5 pour 100 des cas ; nous-même avec M. Paraf, chez 68 malades du service de M. le Professeur agrégé Sicard, ne l'avons rencontré absente que dans 3 cas (malades cachectiques), soit dans 4,4 pour 100 des cas.

Nous avons soumis à la revaccination par scarifications de 5 à 8 m/m (technique qui permet l'introduction dans le derme d'une quantité plus grande de virus que l'inoculation par piqûre), un certain nombre de femmes enceintes et récemment accouchées.

Chez les femmes enceintes, le résultat diffère selon l'époque de la gestation à laquelle a été faite la réinoculation vaccinale.

Jusqu'au cinquième mois de la gestation, toutes les revaccinations que nous avons pratiquées ont été suivies d'une réaction positive.

Au septième mois, six femmes ont été revaccinées. La réaction a été 2 fois positive, 2 fois légèrement positive et une fois négative. Soit 80 pour 100 de réactions positives.

Au septième mois, six femmes ont été revaccinées. Une de ces femmes a réagi par une éruption vaccinale ; pour les cinq autres, le résultat a été : une fois positif, deux fois légèrement positif et deux fois négatif, soit 60 pour 100 de réactions positives.

Au huitième mois, sur quatorze femmes revaccinées, nous avons constaté 3 éruptions vaccinales, 2 réactions positives, 4 légèrement positives et 5 négatives. Soit 54,54 pour 100 de réactions positives.

Au neuvième mois, sur quatre revaccinations, la réaction a été trois fois négative et une fois légèrement positive. Soit 25 pour 100 de réactions positives.

Nous avons revacciné quatorze femmes dont la gestation était à terme. Le résultat a été : trois éruptions vaccinales, une réaction positive, une légèrement positive, et neuf négatives. Soit 18,18 pour 100 de réactions positives.

Ces résultats montrent qu'au cours de la gestation la réaction normale à la réinoculation vaccinale, c'est-à-dire la fausse vaccine, diminue de fréquence et cela d'une façon d'autant plus sensible que l'on approche davantage du terme de la gestation.

Chez les femmes récemment accouchées, le résultat diffère également selon que la revaccination a été faite peu de jours ou bien un certain temps après l'accouchement.

Jusqu'au quatrième jour après l'accouchement, sur vingt revaccinations, nous avons obtenu : dix-neuf réactions négatives et une positive. Soit 95 pour 100 de réactions négatives.

Quatre jours après l'accouchement, sur cinq revaccinations, nous avons obtenu : une réaction légèrement positive et quatre négatives. Soit 80 pour 100 de réactions négatives.

Cinq jours après l'accouchement, sur sept revaccinations, nous avons obtenu : deux réactions légèrement positives et cinq négatives. Soit 71,42 pour 100 de réactions négatives.

Sept jours après l'accouchement, sur cinq revaccinations, nous avons obtenu : deux réactions légèrement positives et trois négatives. Soit 60 pour 100 de réactions négatives.

Huit jours après l'accouchement, sur cinq revaccinations nous avons obtenu : trois réactions positives et

deux négatives. Soit 40 pour 100 de réactions négatives.

Neuf jours après l'accouchement, sur cinq revaccinations, nous avons obtenu : une éruption vaccinale, trois réactions positives et une négative. Soit 25 pour 100 de réactions négatives.

Du dixième au trentième jour après l'accouchement, sur onze revaccinations, nous avons obtenu : une éruption vaccinale, neuf réactions positives et une négative. Soit 10 pour 100 de réactions négatives.

De un à trois mois après l'accouchement, sur vingt cas, nous avons constaté : quatre éruptions vaccinales, quinze réactions positives et une négative. Soit 0,62 pour 100 de réactions négatives.

De trois à six mois après l'accouchement, toutes les revaccinations pratiquées ont donné une réaction positive. Soit 0 pour 100 de réactions négatives.

De ces revaccinations pratiquées dans un délai allant du jour de l'accouchement à six mois après l'accouchement, il résulte que la réaction négative à la réinoculation vaccinale diminue de fréquence après l'accouchement, et cela d'une façon d'autant plus sensible que l'on s'éloigne davantage du jour de l'accouchement.

Si l'on rapproche ce résultat de celui obtenu pendant la gestation, il apparaît que d'une part (avant l'accouchement) le nombre des réactions allergiques diminue, tandis que d'autre part (après l'accouchement) c'est le nombre des réactions anergiques qui diminue.

Quoique basées sur un nombre encore réduit d'observations, nos remarques sont tellement concordantes que nous les considérons comme valables. Il n'en est pas moins vrai qu'il est indispensable pour exposer sur une base plus solide les lois que nous établissons, d'attendre

les résultats fournis par un grand nombre d'observations.

Nous pouvons résumer dans deux tableaux les résultats mentionnés ci-dessus :

PENDANT LA GESTATION

	jusqu'au 5e mois	6e mois	7e mois	8e mois	9e mois	à terme
réactions positives	100	80	60	54,54	25	18,18
réactions négatives	0	20	40	45,46	75	81,82

APRÈS L'ACCOUCHEMENT

	jusqu'au 4e jour	4e jour	5e jour	7e jour	8e jour	9e jour	10 à 30 jour	1 à 3 mois	3 à 6 mois
réactions positives	5	20	28,58	40	60	75	90	99,38	100
réactions négatives	95	80	71,42	60	40	25	10	0,62	0

CHAPITRE IV

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

Les recherches de Mantoux en France, de Hamburger, Rômer et Joseph en Allemagne, ont montré l'intérêt que présentait l'étude de l'intradermo-réaction à la tuberculine au cours de la tuberculose expérimentale du cobaye. Alors que la sous-cuti-réaction ne donne que des résultats inconstants et dont l'interprétation est douteuse, l'intradermo-réaction, au contraire, donne des résultats absolument constants et dont l'interprétation est certaine.

Hamburger a vu que, chez le cobaye tuberculeux, la papule apparaît d'une façon constante après un temps d'incubation variable. Cette papule cesse de se produire lorsque le cobaye devient cachectique.

Avec MM. Debré, Paraf et Doutrebante, nous avons utilisé cette méthode pour l'étude de l'anergie tuberculinique au cours de la gestation.

La technique de l'intradermo-réaction est simple et tout à fait analogue à celle utilisée chez l'homme. Seul, le titre de la solution de tuberculine employée varie, puisque chez l'animal on emploie une solution de tuberculine brute à 1 pour 100. Après épilation d'une des régions abdominales du cobaye, on injecte au moyen d'une aiguille fine à biseau court 1/10^{e} de centimètre cube de cette solution de tuberculine à 1 pour 100. L'injection doit être strictement intradermique ; l'aiguille doit pénétrer parallèlement à la peau et on doit avoir

soin de ne pas pénétrer dans l'hypoderme. Seule, la formation d'une boule d'œdème permet d'affirmer que l'injection est réussie.

Des expériences antérieures ont permis à MM. Debré et Paraf de s'assurer qu'après une injection sous-cutanée ou intradermique de 1 milligramme de bacilles tuberculeux, l'intradermo-réaction apparaît du 4e au 6e jour après l'injection, au moment où, au point d'inoculation des bacilles, sont perceptibles les premiers phénomènes cutanés (petite infiltration intradermique).

Nous avons injecté dans le derme de douze cobayes pleines 1 milligramme de bacilles tuberculeux. Chez ces cobayes, nous avons systématiquement pratiqué des intradermo-réactions tous les 3 jours à partir du quatrième jour qui suivait l'injection de bacilles tuberculeux.

De nos expériences, il résulte que l'apparition de l'intradermo-réaction est retardée dans les derniers jours de la gestation. Alors que chez une cobaye qui n'est pas en état de gestation, après une injection sous-cutanée de 1 milligramme de bacilles, l'intradermo-réaction apparaît du 4e au 6e jour ; chez la cobaye pleine, au contraire, l'intradermo-réaction n'est positive que du 14e au 18e jour, époque à laquelle les lésions tuberculeuses ont pris une extension considérable. L'accouchement survenant chez une cobaye à intradermo-réaction positive suspend immédiatement les réactions allergiques et l'intradermo-réaction devient négative, quelle que soit l'intensité des lésions tuberculeuses.

L'intradermo-réaction ne redevient positive qu'après le 8e jour après l'accouchement (du 8e au 20e jour).

Ces phénomènes sont absolument constants. Dans toutes nos expériences, nous avons observé un retard dans l'apparition de l'intradermo-réaction à la tuberculine dans les derniers jours de la gestation ; nous avons observé également la suspension de ces réactions après l'accouchement et pendant les huit jours qui suivent.

Les résultats étant identiques chez les douze cobayes pleines que nous avons suivies, nous ne donnerons que quelques observations.

Observation I

La cobaye N° 7 reçoit, le 7 mars 1920, une injection sous-cutanée de un milligramme de bacilles tuberculeux. Cette femelle mettra bas le 30 du même mois. Le 12, quatre jours après l'injection, apparaît au point d'inoculation un petit module de la grosseur d'un grain de mil. L'intradermo-réaction est négative à cette date et le reste les 15, 18 et 20.

Le 24, l'intradermo-réaction est positive. Le 30, la cobaye accouche de trois petits. Le 31, *l'intradermo-réaction devient négative* ; elle ne redevient positive que le 8 avril.

Observation II

La cobaye N° 283 a été inoculée le 8 mars 1920 avec un milligramme de bacilles. Le 12, au point de l'injection, apparaît un petit nodule induré. A cette date, l'intradermo-réaction est négative ; les 15 et 18, réaction négative ; le 20, réaction faible. Cette réaction ne devient nettement positive que le 26. Accouchement le 28 avril. Le 30, *l'intradermo-réaction est négative* et le demeure jusqu'au 13 avril.

Observation N° III

La cobaye N° 299 a été inoculée le 8 mars 1920 dans les mêmes conditions que les deux précédentes. Le 12, apparaît au point d'inoculation un petit nodule induré. A cette date, l'intradermo-réaction est négative ; elle le reste et ne devient positive que le 24 mars. L'accouchement a lieu le 4 avril (à cette date, on constate la présence d'un nodule fluctuant du volume d'un pois avec adénopathie homologue). Le 5 avril, *l'intradermo-réaction est négative* ; elle le reste jusqu'au 16 avril, date à laquelle elle redevient positive.

Nous avons pu vérifier que, chez les cobayes accouchées depuis trois semaines, l'intradermo-réaction se produit comme chez les autres animaux tuberculeux. Il en est de même pendant la lactation.

De même, chez deux cobayes devenues grosses au cours de nos expériences, nous n'avons pas trouvé de modifications à l'intradermo-réaction pendant les premières semaines de la gestation.

Ces résultats expérimentaux confirment donc pleinement les renseignements que nous avait fournis l'étude clinique aussi bien par l'étude de l'anergie tuberculinique que par la recherche de l'anergie vaccinale.

Chez la femme comme chez l'animal, la gestation produit une diminution de la sensibilité : les réactions sont plus tardives, moins nettes et moins constantes. L'accouchement produit un état d'anergie totale (suppression de toutes les réactions).

CONCLUSIONS

I. — L'étude systématique de la cuti-réaction pratiquée chez des femmes à différentes époques de la gestation et dans les jours qui suivent l'accouchement montre que la puerpéralité détermine un état d'anergie tuberculinique. Cet état se manifeste dès le 6e mois par la diminution progressive du pourcentage et de l'intensité des cuti-réactions positives ; après l'accouchement, il se manifeste par la suspension fréquente de ces réactions.

II. — L'étude de la réaction de revaccination fournit des résultats analogues chez les femmes enceintes et après l'accouchement. Ce phénomène d'anergie est donc un phénomène général que l'on peut mettre en évidence par l'emploi d'antigènes variés.

III. — Expérimentalement, nous avons pu confirmer ces faits. Chez le cobaye, on peut obtenir une intradermo-réaction positive en pratiquant celle-ci 5 à 6 jours après l'inoculation sous-cutanée d'un milligramme de bacilles tuberculeux. Chez la cobaye en état de gestation, n'est positive que l'intradermo-réaction pratiquée 14 à 18 jours après l'inoculation de bacilles.

L'accouchement produit un état complet d'anergie et l'intradermo-réaction ne devient positive que le 8e jour après l'accouchement au plus tôt, quelle que soit l'intensité des lésions tuberculeuses. Les modifications de l'état allergique se traduisent donc chez la cobaye pleine par

une augmentation de durée de la période anté-allergique (période entre la contamination et l'apparition de la réaction à la tuberculine). L'anergie apparaît au moment de l'accouchement et dans les jours qui suivent.

Vu : *Le Président*,

Léon BERNARD.

BIBLIOGRAPHIE

P. Bar. — *Tuberculose et grossesse.* VIIe Congrès de la Tuberculose, 1912, page 101.

Bar et Devraigne. — *Sensibilité des femmes enceintes à la tuberculine.* Revue mensuelle d'Obst, et de Gyn., avril 1905, p. 245.

Max Berliner. — *Les réactions d'immunité vis-à-vis de la tuberculose dans la grippe.* (Deutsch. Méd. Woch., 1919, N° 9.)

Arthur Bloomfield et John Mateer. — *Changes in skin sensitideness to tuberculin during épidermie influenza.* (Bulletin of the Johns Hopkins, Hospital Baltimore, août 1919, vol. 20, N° 342, page 238.)

Léon Bernard et Jean Paraf. — *L'action anergique de la rougeole et la séro-réaction de Widal.* (Soc. de Biologie, 18 juin 1915.)

Cayrel, Fontaine et Descoffres. — *Diminution des propriétés agglutinantes du sérum chez les grippés.* (Soc. de Biologie, 29 mars 1919, N° 9, page 269.)

R. Debré. — *L'anergie dans la grippe.* (Soc. de Biologie, 26 oct. 1918, p. 193.)

Debré et Jacquet. — *Grippe et Tuberculose.* (Paris Médical, N° 3, janvier 1920, p. 24.)

Paul Jacquet. — *La grippe à Bourges.* (Thèse Paris, 1919.)

A. Jousset. — *Tuberculose et sérothérapie antibacillaire.* (Journal Médical français, déc. 1918.) — *La sérothérapie à doses*

massives et le mythe de l'anaphylaxie. (Presse Médicale, 5 août 1919.)

LEREBOULLET. — *La grippe en 1918.* (Paris Médical, 16 nov. 1918, N° 46, page 374.)

MULLER HERMANN (de Zurich). — *La réaction de Pirquet dans la grippe.* (Deutsch. Méd. Woch, 31 juillet 1919, page 853.)

P NOBÉCOURT ET PARAF. — *L'influence de la grossesse sur l'évolution de la tuberculose pulmonaire et pleurale : l'anergie tuberculinique au cours de la grossesse, allaitement et tuberculose.* (Presse Médicale, 18 février 1920, p. 133, N° 14.)

VON PIRQUET. — *Klinische studien uder Vackzination und vakzinale allergie.* (Leipzig un Wien. Franz-Deuticke, 1907.)

SERGENT. — *Tuberculose et grossesse.* (Presse Médicale, 5 juillet 1913, N° 55, page 558), et *Etudes cliniques sur la tuberculose*, 1919, p. 351.

STERN. — *Tuberkulin-Kutauréaktion und Schwangerschaft.* (Zeitschr. für Gyn. und. Geb., 1905, tome III, p. 74.)

SCHIFFER. — *Monatschr. f. Kinderh.*, 1918, tome XV, p. 189.

TABLES DES MATIÈRES

CHAPITRE PREMIER

Anergie et maladies anergissantes........................ 9

CHAPITRE II

Gestation et Tuberculose................................ 17

CHAPITRE III

Etude de l'anergie au cours de la Gestation.............. 21

CHAPITRE IV

Etude expérimentale...................................... 29

CONCLUSIONS

BIBLIOGRAPHIE

Imp. du " Progrès du Nord "
LILLE - 27, Rue de Béthune, 27 - LILLE